

⑬日本国特許庁
公開特許公報

⑭特許出願公開
昭52—83964

⑮Int. Cl.² 識別記号 ⑯日本分類 庁内整理番号 ⑰公開 昭和52年(1977)7月13日
A 61 K 33/06 // A C L 30 G 23 6617—44
(A 61 K 33/06 30 G 181 6617—44 発明の数 1
A 61 K 31/715) 30 H 342 5921—44 審査請求 有

(全 8 頁)

⑱医薬品用酸感受性ビヒクル

⑲特 願 昭51—532

⑳出 願 昭51(1976)1月1日

㉑発 明 者 ロイド・ペリイ・ガベル
アメリカ合衆国ニュージャージー
イ07801ランドルフ・ローリン
グ・リツジ・ロード9

同 ジェーン・フランシス・イメル

アメリカ合衆国ニュージャージー
イ07950モリス・ブレインズ・
カサリーン・プレイス19

㉒出 願 人 ウォーナー・ランバート・カン
パニイ

アメリカ合衆国ニュージャージー
イ07950モリス・ブレインズ・
ティパー・ロード201

㉓代 理 人 弁理士 青木朗 外2名

明 細 書

1. 発明の名称

医薬品用酸感受性ビヒクル

2. 特許請求の範囲

1. アルミニウム錯塩を約1ないし99.9重量%およびベクテンを0.1ないし99.5重量%含有し、酸性表面に接触させると密着した被覆を形成する酸感受性組成物。

2. アルミニウム錯塩が水和したマグネシウムアルミネートサルフェートである特許請求の範囲第1項記載の組成物。

3. アルミニウム錯塩がジヒドロキシ炭酸アルミニウムナトリウムである特許請求の範囲第1項記載の組成物。

4. ベクテンを0.1ないし99.5重量%および水和したマグネシウムアルミネートサルフェートを1ないし99.9重量%含有する組成物であつて、この組成物の残部がそれらのための不活性な液体もしくは固体の担体である特許請求の範囲第2項記載の組成物。

5. ベクテンを0.1ないし99.5重量%およびジヒドロキシ炭酸アルミニウムナトリウムを1ないし99.9重量%含有する組成物であり、残部がそれらのための不活性な液体もしくは固体の担体である特許請求の範囲第3項記載の組成物。

6. 制酸物質を1ないし99.9重量%加えることを特徴とする特許請求の範囲第4項記載の組成物。

7. 制酸物質が水和したマグネシウムアルミネートサルフェートである特許請求の範囲第6項記載の組成物。

8. ベクテンを0.1ないし99.5重量%および水和したマグネシウムアルミネートサルフェートを1ないし99.9重量%含有し、残部がこれらのための不活性な液体もしくは固体の担体である特許請求の範囲第7項記載の組成物。

9. 制酸物質を0.1ないし99.9重量%加えることを特徴とする特許請求の範囲第5項記載の組成物。

10. 制酸物質がジヒドロキシ炭酸アルミニウム

ナトリウムである特許請求の範囲第9項記載の組成物。

11. ベクテンを0.1ないし99.5重量%およびジヒドロキシ炭酸アルミニウムナトリウムを1ないし99.9重量%含有し、残部がこれらのための不活性な液体もしくは固体の担体である特許請求の範囲第10項記載の組成物。

12. 抗炎症剤を含有する特許請求の範囲第8項記載の組成物。

13. 抗炎症剤がアスピリンである特許請求の範囲第12項記載の組成物。

14. 抗炎症剤がメフェナム酸である特許請求の範囲第12項記載の組成物。

15. 抗炎症剤がイソキシカンである特許請求の範囲第12項記載の組成物。

16. 抗炎症剤が4-ヒドロキシ-N-(2-ビリジル)-2H-1-ベンゾチオピラン-8-カルボキサミド1,1-ジオキシドである特許請求の範囲第12項記載の組成物。

17. 抗炎症剤が4-ヒドロキシ-N-(5-メ

チル-2-ビリジル)-2H-1-ベンゾチオピラン-8-カルボキサミド1,1-ジオキシドである特許請求の範囲第12項記載の組成物。

18. 抗炎症剤を含有する特許請求の範囲第11項記載の組成物。

19. 抗炎症剤がアスピリンである特許請求の範囲第18項記載の組成物。

20. 抗炎症剤がメフェナム酸である特許請求の範囲第18項記載の組成物。

21. 抗炎症剤がイソキシカンである特許請求の範囲第18項記載の組成物。

22. 抗炎症物質が4-ヒドロキシ-N-(2-ビリジル)-2H-1-ベンゾチオピラン-8-カルボキサミド1,1-ジオキシドである特許請求の範囲第18項記載の組成物。

23. 抗炎症物質が4-ヒドロキシ-N-(5-メチル-2-ビリジル)-2H-1-ベンゾチオピラン-8-カルボキサミド1,1-ジオキシドである特許請求の範囲第18項記載の組成物。

24. ベクテンを0.1ないし1重量%および水和

したマグネシウムアルミネートサルフェートを10ないし25重量%含有する特許請求の範囲第8項記載の組成物。

25. ベクテンを0.1ないし1重量%およびジヒドロキシ炭酸アルミニウムナトリウムを10ないし25重量%含有する特許請求の範囲第11項記載の組成物。

26. 二酸化チタンを約0.01ないし2重量%加えることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の組成物。

27. 次炭酸ビスマスを約0.1ないし50重量%加えることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の組成物。

8. 発明の詳細な説明

本発明は医薬品用ビヒクルとして有用な酸感受性組成物に係る。これらの組成物は、水和したマグネシウムアルミネートサルフェートもしくはジヒドロキシ炭酸アルミニウムナトリウムのようなアルミニウム化合物およびベクテンを場合によつては任意の成分と一緒に含有する。

塩酸もしくは胃液のような酸によつて作用させても、ベクテンの水溶液は本来未変化のままである。水和したマグネシウムアルミネートサルフェートもしくはジヒドロキシ炭酸アルミニウムナトリウムを水に懸濁させ、塩酸もしくは胃液のような酸で作用させるとき、部分的には溶けるかまたは凝乳状もしくは線維状で沈殿するかのいずれかである。ベクテンと水和したマグネシウムアルミネートサルフェートとの混合物、又はベクテンとジヒドロキシ炭酸アルミニウムナトリウムとの混合物は、塩酸もしくは胃液のような酸で作用させると、粘着性ゲルを形成し、これは酸性化した面たとえばペトリ皿中の酸性にした寒天の表面もしくは哺乳動物の胃粘膜のような面に密着する性質をもつが、この事柄については後に詳しく解説する。

本発明の組成物は水和したマグネシウムアルミネートサルフェートもしくはジヒドロキシ炭酸アルミニウムナトリウムのようなアルミニウム化合物をベクテンおよび場合によつては他の成分と十

分に混合することにより製造される。このようなアルミニウム化合物とベクテン[®]の混合物をたとえば水に懸濁させるかまたは口中で唾液と混ぜて湿らせるとき、その場所では酸感受性の複合体を生成し、そしてこれを嚥下するとき、この複合体は胃酸の影響下において胃粘膜を覆うことが可能となる。

本発明の代表的な実施において、選んだアルミニウム塩のおよそ1ないし99重量部をベクテンのおよそ0.1ないし99.5重量部と混合する。好ましい態様においては、前記アルミニウム塩のおよそ1ないし99重量部をベクテン0.1ないし5重量部と混合し、残部を不活性の液体担体もしくは固体担体、たとえば水、乳糖、リン酸ジカルシウム、マンニトールおよびその他とする。

商業的見地からの態様において、本発明の組成物は投薬用固形剤型たとえば粉末剤、顆粒剤または錠剤として、もしくは水性懸濁液のような液体投薬剤型として当業者に公知の方法により好適に製剤化される。

ステアリン酸、クエン酸、ステアリン酸マグネシウムおよびその他を加えてもよい。製剤の味を好くするために風味剤を加えることができる。

本発明の酸感受性組成物は、医薬品用ビヒクルもしくは担体として有用である。たとえば、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、三珪酸マグネシウム、炭酸カルシウム、珪酸アルミニウムマグネシウム水和物のような制酸剤または本発明の組成物に欠くことができないアルミニウム化合物、たとえば制酸性を有する水和したマグネシウムアルミネートサルフェート(アルマドレートサルフェート(Almadrate Sulfate) U.S.A.N.)もしくはジヒドロキシ炭酸アルミニウムナトリウム(NF)の過剰量を加えると、それ自体が胃内容物のpHを上げるのみならず胃内壁面に保護被覆を形成する特徴的な制酸性医薬製剤になる。前記制酸剤組成物にシメタコンを加えると製剤に抗酸腸作用を賦与する事から、治療範囲を更に高める。抗コリン作動性薬、鎮痙剤、抗分泌薬もしくは麻酔剤を加えることにより、このような制酸性組成物の

本発明の組成物に、種々の任意成分を加えてもよく、これらにはたとえば二酸化チタンの0.1ないし2重量部もしくはビスマス塩(例、炭酸ビスマス)の0.1ないし5.0重量部が挙げられる。メチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベンもしくは次亜塩素酸カルシウムのような保存剤を液剤に加えてもよく、微生物による損傷を防ぐ。本発明の懸濁剤を安定化させるためにコロイド状マイクロセルローズ、セルロースエステル、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カオリン、コロイド状珪酸アルミニウムマグネシウム、アルギン酸およびその塩のような懸濁用試剤を加えることができる。美的修正を加えるためにグリセリン、プロピレングリコールもしくはポリグリセロールをこのような懸濁剤に添加してもよい。湿潤性を高めそして本発明の組成物の懸濁性を促進させるためこの製剤に界面活性剤を加えてもよい。更に投薬形態の加工を容易に行うため、通常医薬製剤に用いられる不活性な賦形剤、たとえばデキストロース、乳糖、でんぷん、リン酸カルシウム、

治療範囲を一層広めることができる。これらには、たとえばアヘンアルカロイド、ペラドンナアルカロイド、臭化プロバンセリンU.S.P.、ジラエノキシレート塩塩、もしくはバルビツレートがある。

本発明の酸感受性ビヒクルは、アセチルサリチル酸、コルチコステロイド(例、プレドニゾン)、フルフェナム酸、メフェナム酸、メクロフェナム酸、インドメタシン、ナプロキソール、ナプロキセン、イブプロフェン、イブフェナク、ジクロフェナク、ブフェキサマック、フェニルブタゾン、オキシベンブタゾン、およびその他のような抗炎症治療に有用な担体でもある。これらの粒口的に活性な抗炎症剤は摂取の際、胃内壁を刺激し、そして潰瘍さえ起こし得る。しかし、本発明の酸感受性ビヒクルに担持した抗炎症剤は、これをのみ下したとき、胃酸面上をかたい被覆^膜で胃の内腔²から隔て^ておき、こうして抗炎症剤の刺激作用および²副作用^の延滞作用は実験的に低められる。また、それと同時に抗炎症剤の抗炎症作用は完全に維持される。

本組成物は米国特許第3787341号に開示

されたイソキシカンのような新規な抗炎症剤および米国特許第3828055号における新規薬剤用の好適なビヒクルでもある。概して、適んだ抗炎症剤の有効量を本発明の組成物に加える。典型的には、それらは約0.01ないし4.0重量%含有する。

本発明の酸感受性組成物用出発原料は、公知でありかつ市販に供されている。ペクチンはかんきつ類の果物の皮から市販用に製造されている天然の糖物であり、そして食品業界で広く使用されている。水和したマグネシウムアルミネートサルフェートおよびジヒドロキシ炭酸アルミニウムナトリウム(NF)は公知の制酸剤である。両者共米国食品医薬品局(U.S. Food and Drug Administration)が安全でかつ有効として記載したものである。(「フエデラルレジスター(Federal Register)」第39巻第108号19874-19875頁、1974年6月4日)

この発明の酸感受性組成物を製造する上で有利に使用できる他のアルミニウム錯塩の中には、た

たとえばアルミノ珪酸マグネシウムならびにジヒドロキシアルミノ酢酸アルミニウムおよびその塩を挙げることができる。

本発明の組成物の性質を解説するために以下の試験管内および生体内テストが行われた。

第1. 試験法 (試験管内被膜検査)

水にとかした2%寒天を煮沸させ、そして1つ1つのペトリ皿の底を覆うに足る量でこれをペトリ皿に注ぎ入れて寒天プレートをつくる。さめることにより寒天が固化し堅いゲルになり、その後このプレートを冷蔵庫に保管する。使用するためには、このプレートを室温に暖めそして寒天層を1N HClで5分間おろす。前記酸を流し捨て、過剰の酸を除去するためにこの寒天プレートを垂直につるす。次いで液状のテスト組成物をプレート上に注ぎ、2分間放置し、その後過剰液を流しすてる。得られた被膜については水もしくは0.1N HClでためし洗いを行うかまたは直接寒天面をこすつて、その密着性を検査する。錠剤組成物は錠剤1コを最初に水10ml中で圧潰することにより

検査する。

第2 試験法 (生体内被膜検査)

餌を所つたラット(体重300ないし350g)に一回の投与量0.1-1ml/100g(体重)の経口の挿管法検査用組成物を水性懸濁剤として投与する。投与後色々な時間間隔でラットをエーテルで殺しそして胃を摘出する。胃を縦軸に沿つて切開し、そして各胃を別々のビーカーに入れて水洗し、密着した物質をそつとはずす。次いで洗滌後にも密着しているかたの被膜の有無について胃内液を調べる。錠剤組成物の場合まず錠剤1個を水10ml中で圧潰することにより検査する。

ペクチン単独の水溶液水和したマグネシウムアルミネートサルフェート単独の水性懸濁液もしくはジヒドロキシ炭酸アルミニウムナトリウム単独の水性懸濁液を第1法もしくは第2法のいずれかで検査するとき、密着したフィルム被膜は形成されないが、ペクチンと水和したマグネシウムアルミネートサルフェートもしくはジヒドロキシ炭酸アルミニウムナトリウムのいずれか一方との混合

物を第1法もしくは第2法により検査するとき水もしくは0.1N HClで洗つても洗い流されない密着したフィルムの存在が見られることは思いがけない。

以下に記載の~~実施例~~をもつて本発明を解説するが、これは発明の範囲を限定するものではない。

以下余白

例 1

水にとかして 0.5 % ベクテン溶液を調製した。この溶液を第 1 試験法により検査したが、寒天の表面上に密着性フィルムは生じなかつた。

例 2

水にとかして 1.5 % ジヒドロキシ炭酸アルミニウムナトリウム懸濁液を調製してこれを第 1 試験法により検査したが、寒天の表面上に密着性フィルムは生じなかつた。

例 3

水和したマグネシウムアルミネートサルフェートの 2.0 % 水性懸濁液を調製し、そしてこれを第 1 試験法により検査した。寒天の表面に密着性フィルムは生じなかつた。

例 4

以下に記載の成分の乾燥混合物を調製した。

水和したマグネシウムアルミネートサルフェート	2.00 g
ベクテン	0.5 g

この混合粉末を水約 100 ml に懸濁させた。つ

カルボキシメチルセルロースナトリウム 3 g

メチルパラベン 2 g

精製水 全量 100.00 ml

第 2 試験法に従つて、餌を断つたラットにこの懸濁液を投与した。このラットを殺した後、胃を摘出しそして切開し次いで水で洗つたところ、胃粘膜上に密着した白色被膜が残存していた。

例 7

かきまぜながら以下に記載の成分を 100 ml の水に加えることにより、水性懸濁液を調製した。

ジヒドロキシ炭酸アルミニウムナトリウム	1.5 g
ベクテン	0.5 g
次炭酸ヒスマス	1.0 g

この懸濁液を第 1 試験法により試験管内でテストを行つた。寒天の表面上に密着したフィルムが生じ、これは水で洗い流れなかつた。同一懸濁液を第 2 試験法により生体内で試験したところ、胃内壁に白色被膜が肉眼でみとめられ、そしてそれ

いてこの懸濁液を第 1 試験法に従つて検査に付した。寒天の表面上にフィルムが生じたが、これは水で洗い流れなかつた。

例 5

以下に記載の成分の乾燥混合物を調製した。

ジヒドロキシ炭酸アルミニウムナトリウム	1.5.0 g
ベクテン	0.5 g

この混合粉末を水約 100 ml に懸濁させた。ついでこの懸濁液を第 1 試験法に従つて酸性にした寒天プレート上に注いで凍らせた。寒天の表面に被膜が生じ、そしてこれは水で洗い流れなかつた。

例 6

以下に記載の組成に従つて固形成分を混合しそしてこの混合物を水に懸濁させ水性懸濁液を調製した。

水和したマグネシウムアルミネートサルフェート	2.00 g
ベクテン	5 g
二酸化チタン	5 g

以下余白

は水ですすぎそそいた後にも残つていた。

例 8

以下に記載の成分の水性懸濁液を調製した。

ジヒドロキシ炭酸アルミニウムナトリウム	1.5.0 %
ベクテン	0.5 %
水酸化マグネシウム	5.0 %
次炭酸ヒスマス	10.0 %
メチルセルロース	0.2 %
メチルパラベン	0.15 %
プロピルパラベン	0.05 %
ペパーミント油	0.05 %

水 適量 100.00 %

第 2 試験法に従つて、この懸濁液を検査した。胃内壁を擦り白色被膜が生じこれは水で洗滌した後にも残つていた。被膜を胃粘膜からこすりとりそして酸消費能 (acid-consuming power) に關して検査したところ、13.4 であるとわかつた。(こすりつたもの 1 g を中和する 0.1N HCl の

以下余白

また、この懸濁液は慣用の制酸剤より投与時間
の持続作用をもっている。登録商標マロックス[®]
(Maalox[®])として市販され広く用いられている制
酸性懸濁液(5 mlにつき乾燥した水酸化アルミニ
ウムゲル200 mgおよび水酸化マグネシウム195
mgを含む)を比較するため使用した。前記マロッ
クスはおおよそ等しい胃酸分泌能を有する。これらの
2製剤を経口的投与法でラットもしくは犬のよう
な胃液の抽出に耐えることが知られている実験動物に
投与した。実験の当初、ラットもしくは犬にヒス
タミン50mg/kg(体重)を皮下注射し、高程度の胃分泌
を誘発させた。胃液検体を採取して胃のpHの基準
線を確立した。犬の融合、各制酸剤30 mlを投与
法で投与し、そして以後15分毎に胃液検体を取
得した。制酸作用の持続時間は胃のpHが3.5より
上に維持されている時間で決定した。マロックス[®]
群のラットは第2抽出においてすでに胃のpHが
3.5未満を示した(30分)。試験懸濁液を与え
た動物群では、投与後75分経ても胃のpHが3.5
より上を保っていた。この差には有意性がある。

そして60分間に亘って持続した。

例 1.0

以下に記載の成分を含む水性懸濁液を調製した。

水和したマグネシウムアルミネート サルフェート	20.0 %
ベクテン	0.25 %
二酸化チタン	1.0 %
グリセリン	3.0 %
コロイド状珪酸アルミニウム マグネシウム	0.3 %
カルボキシメチルセルロースナトリウム	0.2 %
シメチコン(Simethicone)	0.4 %
メチルパラベン	0.18 %
プロピルパラベン	0.02 %
水	適量 100.00 %

第1試験法による試験管内テストに従って検査
したとき、この製剤は、寒天の表面上を覆う密着
したフィルムを形成を見せた。第2試験法により
生体内で検査したとき、ラットの胃粘膜上に覆
着したフィルムを示したが、水中で洗い流れず
60分間に亘って持続した。

字部 (P<0.05)

例 9

下記の成分を含む水性懸濁液を調製した。

水和したマグネシウムアルミネート サルフェート	20.0 %
ベクテン	0.25 %
二酸化チタン	1.0 %
プロピレングリコール	3.0 %
コロイド状珪酸アルミニウム マグネシウム	0.3 %
カルボキシメチルセルロースナトリウム	0.2 %
メチルパラベン	0.18 %
プロピルパラベン	0.02 %
水	適量 100.00 %

この懸濁液は5 mlにつき200 mlの0.1 N HCl
を胃酸分泌能の有する強力な制酸剤であつた。この
懸濁液を第1試験法による試験管内テストに従つ
て検査すると、寒天の表面上に密着したフィルム
の形成が見られた。これを第2試験法による生体
内での検査すると、ラットの胃粘膜を覆う密着し
たフィルムがみとめられたが、これは水で洗い流れず

例 1.1

常法の製剤技術により、1錠中に下記の成分を
含む阻着剤を調製した。

水和したマグネシウムアルミニウム サルフェート	400.0 mg
ベクテン	12.5 mg
二酸化チタン	50.0 mg
でんぷん	70.0 mg
プルロニック(Pluronic) F-127	20.0 mg
調整デキストロース	400.0 mg
サッカリンナトリウム	1.0 mg
ペパーミント油	3.0 mg

第1試験法の試験管内テストによりこの製剤を
検査したとき、寒天の表面上をおおう密着したフ
イルムの形成がみとめられた。第2試験法の生体
内テストにより検査したとき、ラットの胃粘膜上
に密着したフィルムが見られ、これは水中でそ
いても流れずかつ60分間密着していた。

例 1.2

常法の製剤技術により1錠中に下記の成分を含

咀嚼錠剤を調製した。

ジヒドロキシ炭酸アルミニウム ナトリウム	350mg
ペクチン	10mg
次炭酸ヒスマス	25mg
アルギン酸ナトリウム	2mg
マンニトール	700mg
スクロース	300mg
でんぷん	119mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg
ペパーミント油	1mg

健康人の被験者が例12による錠剤を2個咀嚼し、そして熱下した。次いで胃腸検査法において調べたところ、胃粘膜は45分間に亘つて固着した密着性白色被膜で覆われていた。

例13

体重300および350gの雄ラット(各群10匹)からなる4群の鼠を12時間断つた。それらを次のように処置した。

第1群

懸濁共存する制酸物質によつてアスピリンに生じ得る胃の低下を防ぐため、バファリン[®]の懸濁剤は各投与前に新しく調製した。

第IV群

例9の懸濁剤1.0 ml/kgとそれにアスピリンを50 mg/kgで加え、8時間間隔で被検動物に3回投与した。翌日1回の用量を投与し、2時間後に殺し、切開した胃の写真をとつた。アスピリンの胃の低下を防ぐために各投与前5分以内にアスピリンを懸濁剤に加えた。

無作為に胃の写真には数字を付し、そして5人の専門家が吟味するために並べた。専門家各人は0度(病巣0)から10度(潰瘍で完全に覆われている)の尺度を用いて潰瘍性病巣の重傷度に基づきそれぞれの胃を等級化するよう要求された。各胃についての平均点をたして各処置について平均(±標準誤差)潰瘍点を得た。潰瘍尺度を不対の(unpaired) t-検定を用いて比較する。

以下余白

0.25%トラカント溶液1.0 ml/kgを8時間に亘

つて経口的に3回投与した。翌日トラカント溶液を1回投与し、次いで2時間後にエーテルを用いて殺し、そして胃を切開し、台紙にはりつけて写真に撮つた。

第II群

アスピリンを含む0.25%トラカント溶液1.0 ml/kgを8時間おきにアスピリン150 mg/kgを3回投与した。翌日、同量を投与し、次いで2時間後動物を殺し、そして切開した胃の写真を撮つた。アスピリンの懸濁剤はアスピリンにおこり得る胃の低下を防ぐために投与する前に新しく調製した。

第III群

バファリン[®] (Bufferin[®]) 錠(1錠中、アスピリン324 mg、グリシン炭酸アルミニウム49 mgおよび炭酸マグネシウム97 mgを含む)を粉にして含む0.25%トラカント溶液1.0 ml/kg(アスピリンとして計算量が150 mg/kgである)を8時間間隔で3回および翌日1回投与し、2時間後に殺し、切開した胃の写真を撮つた。

群	点
第I群 トラカント対照	0.2±0.1
第II群 アスピリン	4.9±0.4
第III群 バッファリン [®] としてのアスピリン	5.1±0.4
第IV群 アスピリン+例9の懸濁剤	2.1±0.1

統計的有意性のテストにより、第II、IIIおよびIV群における点が第I群とはすべて異なることが示された($P<0.05$)。

第II群(アスピリン)および第III群(バッファリン[®])は差がなく、バファリンの制酸剤成分が有意な抗刺激作用を示していないことを指摘している第IV群(アスピリン+例9の懸濁剤)は第II群もしくは第III群より有意に低い点を示し、例9の懸濁剤がアスピリン刺激をかなり低減せしめることを示した。

例9の懸濁剤がアスピリンの鎮痛作用を損わないことを示すために次の実験を行つた。

体重が18および22gの間の雄マウスにおいて餌を12時間断ち、それらを10匹群に分けた。

2 第1群はアスピリンを単独(トラカント中)服用

し、第2群はバファリン[®]としてのアスピリンを
そして第3群は例9のアスピリン融濁剤を服用し
た。全例において全投薬容量1.0 ml/kgとして150
mg/kgの量のアスピリンを与えた。アスピリン投
与の15分後および30分後に、各群はフェニル
キノン2.5 mg/kgの腹腔内注射をされた。痛覚 / 予
が欠如していないならば、マウスは注射後に特
的な身のもたえを呈することが観察できる。それ
故、各群において痛みに対する防御を見せるマウ
スの数に基づき鎮痛効果を判断した。

結果は以下の通りである。

群	痛みに対して防御され たマウスの数	
	アスピリン投与 15分後	アスピリン投与 30分後
第1群 アスピリン	4/10	4/10
第2群 アスピリン+バファリン [®]	3/10	5/10
第3群 アスピリン+例9の融濁剤	3/10	4/10

以下余白

この結果から各群の間では痛みに対する防御に
顕著な差がないことが指摘され、($P>0.10$)、こ
うして例9に対応する融濁剤が存在することによつて
アスピリンの鎮痛効果欠如に影響を与えないことが
示された。

特許出願人

ウオーナー-ランバート・カンパニー

特許出願代理人

弁理士 青 木 朗
弁理士 西 館 和 之
弁理士 山 口 昭 之